



TITLE:

カスケード型パラジウム触媒反応 を利用した芳香族化合物の効率的 合成(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

南條, 毅

CITATION:

南條, 毅. カスケード型パラジウム触媒反応を利用した芳香族化合物の効率的合成. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18915>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2019-07-16に公開; 許諾条件により要約は2016/03/22に公開

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	南條 毅
論文題目	カスケード型パラジウム触媒反応を利用した芳香族化合物の効率的合成		

(論文内容の要旨)

遷移金属触媒は通常の反応では不可能なユニークかつ効率的な合成を可能とするため、近年活発に研究されている分野である。その中でもパラジウム触媒を用いたカスケード反応は複雑な骨格構築において非常に強力な合成ツールとなる。筆者は、これまで連続反応でありあまり用いられてこなかったC-H活性化やイソシアニドの挿入反応を組み込んだ新規カスケード反応の開発とインドールやベンゾシクロブテンといった芳香族化合物の合成を目指し、以下の研究に取り組んだ。

1. イソシアニドの挿入を利用したインドール誘導体の合成

インドール誘導体には多くの生物活性化合物が存在するため、その効率的な合成法の開発は新規医薬品の創製において非常に重要である。筆者は新規インドール骨格構築法を設計するにあたって、興味深い反応性を示す官能基であるイソシアニドに着目した。イソシアニドは遷移金属触媒を用いた反応において挿入反応を起こすことが知られており、パラジウム触媒の反応に組み込むことで効率的な含窒素化合物の合成が可能と考えられるが、反応性の制御が困難であるためか、本研究の開始時点では数例の報告しかなかった。筆者はイソシアニドの挿入を巧みに利用したインドール骨格の構築に挑戦し、以下に示す種々のインドール誘導体の合成に成功した (Figure 1)。はじめに、それまでにほとんど例の無いPd触媒によるC(sp³)-H活性化を組み込んだカスケード反応によるインドール骨格の構築を検討した (a)。検討の過程で触媒の失活等が問題となったが、実験操作の工夫、C(sp³)-H活性化に有効なAd₂PⁿBuの発見により、触媒量の低減、収率の改善に成功した。本戦略はアルキンの挿入を組み込んだドミノ反応に展開することで、抗がん活性を有するイン

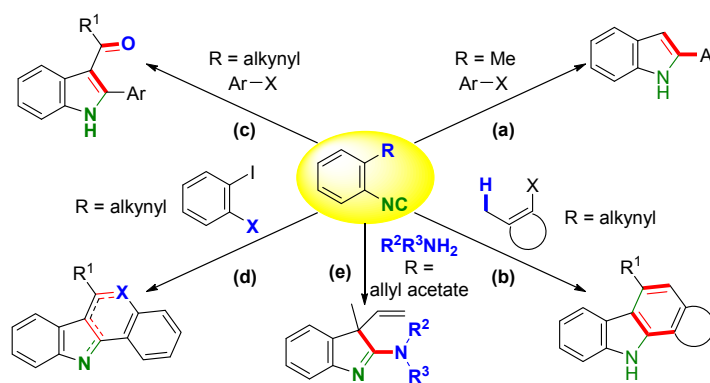


Figure 1. Synthesis of indole derivatives via isocyanide insertion

ドロカルバゾールの5環性骨格を含む種々のカルバゾールの構築にも適用可能であった (b)。さらに、筆者はその検討の過程で、医薬品化学上重要な化合物である3-アシル-2-アリールインドールが副生することを見出し、種々検討の結果、最適化した条件において様々な3-アシル-2-アリールインドールを良好な収率で得ることに成功した (c)。本反応でも分子内に種々の求核部位を導入しておくことで様々な多環性インドールを簡便に構築できる (d)。続いて、イソシアニドの挿入を利用したアリル位アミジン化により生物活性天然物が多く存在する3,3-二置換-2-アミノインドレニンの構築にも成功した (e)。本合成法は、①インドール環の形成、②第四級炭素の構築、③窒素置換基

の導入、の3点を一挙に達成できる非常に効率的なアプローチである。

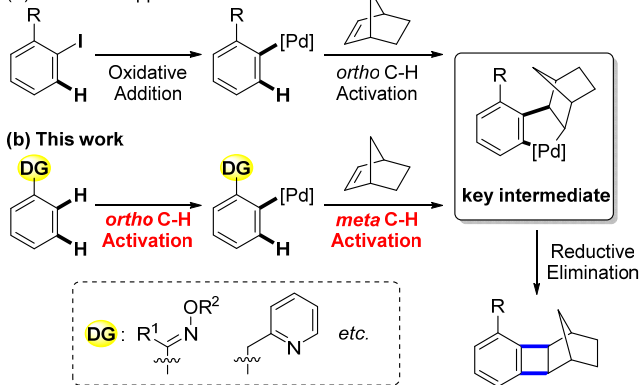
2. ノルボルネンを用いた連続的C-H活性化によるベンゾシクロブテンの合成

芳香環上の官能基化は非常に重要な分子変換であり、その中でもベンゼン環の隣接位二か所の官能基変換を一挙に行えるような手法は非常に直接的かつ効率的な合成を可能とする。しかしそのような手法は主にベンザインを経由する反応およびCatellani反応等に限られている。また、既存の方法では官能基化する位置にハロゲンといった置換基を少なくとも1つ、あらかじめ導入しておく必要があり、未だ改善の余地が残る。

そのような背景の下、筆者は配向基制御によるC-H活性化反応にノルボルネンを活用することで、配向基オルト、メタ位C-H結合の一挙官能基化に成功し、ベンゾシクロブテンが得られることを新たに見出した (Scheme 1)。本結果は、ベンゾシクロブテンの効率的合成法となるだけでなく、より単純なベンゼン誘導体からCatellani反応と同様の官能基導入が可能であることを示唆しており、非常に重要な知見である。

Scheme 1. Strategy for double C-H functionalization

(a) Catellani's approach



(論文審査の結果の要旨)

申請者は、これまでパラジウム触媒を用いた連続反応で余り利用されてこなかった C・H 活性化やイソシアニドの挿入反応を組み込んだ新規カスケード反応の開発研究に取り組み、多置換インドールやベンゾシクロブテンといった芳香族化合物の合成においてカスケード型パラジウム触媒反応が非常に強力な合成手法になりうることを示した。

最初に、興味深い反応性を示すイソシアニドに着目し、Pd 触媒による C(sp³)・H 活性化を組み込んだカスケード反応を検討した。その結果、Ad₂PⁿBu が C(sp³)・H 活性化に極めて有効な配位子であることを見出すと共に、抗がん活性を有するインドロカルバゾール類や医薬品化学上重要な 3-アシル-2-アリールインドール類縁体の新規合成法を確立した。さらに、イソシアニドの挿入を利用したアリル位アミジン化反応を新たに開発することで、①インドール環の形成、②第四級炭素の構築、③窒素置換基の導入を一挙に行い、生物活性天然物に多く見られる 3,3-二置換-2-アミノインドレニンの骨格構築にも成功した。

芳香環上の官能基化は非常に重要な分子変換であり、その中でもベンゼン環の隣接位二か所の一挙官能基化はより直接的かつ効率的な芳香族化合物の合成法となりうる。しかし既存の方法では官能基化する位置にハロゲンといった置換基を少なくとも 1 つは、あらかじめ導入しておく必要があった。そのような背景の下、申請者は配向基制御による C・H 活性化反応にノルボルネンを活用することで、配向基のオルト位とメタ位に存在する 2 つの C・H 結合を一挙に官能基化する新たな手法を開発し、ベンゾシクロブテンへの誘導化に成功した。本結果は、一置換ベンゼンから 1,2,3-連続三置換ベンゼン誘導体の合成が可能であることを示唆する非常に重要な知見である。

以上のことから、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 27 年 2 月 26 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降